



Express Mail Label No.

Dated: _____

Docket No.: 03818/000M728-US0
(PATENT)**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

In re Patent Application of:
Miljenko Dumic, *et al.*

Application No.: 10/624,911

Confirmation No.: 7098

Filed: July 21, 2003

Art Unit: 1623

For: NOVEL AMORPHOUS 9-DEOXO-9A-AZA-
9A-METHYL-9A-HOMOERYTHROMYCIN A,
PROCESS FOR PREPARING THE SAME,
AND USES THEREOF

Examiner: Not Yet Assigned

CLAIM FOR PRIORITY AND SUBMISSION OF DOCUMENTSCommissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

Applicant hereby claims priority under 35 U.S.C. 119 based on the following prior foreign application filed in the following foreign country on the date indicated:

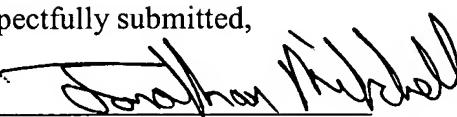
Country	Application No.	Date
Croatia	P20020614A	July 22, 2002

In support of this claim, a certified copy of the said original foreign application is filed herewith.

Dated: December 12, 2003

Respectfully submitted,

By


Jonathan P. Mitchell, Ph.D.

Registration No.: 50,239
DARBY & DARBY P.C.
P.O. Box 5257
New York, New York 10150-5257
(212) 527-7700
(212) 753-6237 (Fax)
Attorneys/Agents For Applicant



REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

SVJEDODŽBA O PRAVU PRVENSTVA PRIORITY CERTIFICATE

Državnom zavodu za intelektualno vlasništvo podnesena je prijava patenta s podacima kako slijedi:
The State Intellectual Property Office received the patent application containing the following indications:

(71) Ime(na) podnositelja prijave ili tvrtka i sjedište: / Name(s) of applicants:

Pliva d.d.
Ulica grada Vukovara 49
10000 Zagreb, HR

(22) Datum podnošenja prijave patenta: / Date(s) of filing of the application(s): **22. 07. 2002.**

(21) Broj prijave patenta: / Number(s) assigned to the application: **P20020614A**

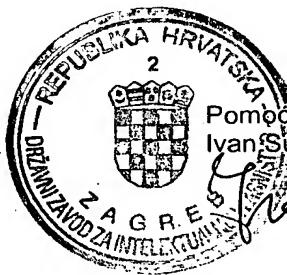
(54) Naziv izuma: / Title of the invention:

ROMPSKI PSEUDOPOLIMORFI 9-DEOKSO-9A-AZA-9A-METIL-9A-HOMOERITROMICINA A

Ovime se potvrđuje da su navedeni podaci kao i prilog istovjetni s izvornikom.
This is to certify that the enclosed data are identical to the original.

U Zag...ju, 18. 11. 2003.

Klasa: -381-03/02-010/0614
Ur. br. -03/2-03-022-SŠ



Pomočnik ravnatelja:
Ivan Sugja, dipl. ing.

ROMPSKI PSEUDOPOLIMORFI 9-DEOKSO-9a-AZA-9a-METIL-9a-HOMOERITROMICINA A

OPIS IZUMA

5

Međunarodna patentna klasifikacija:

C 07 H 017/08; C 07 H 001/00

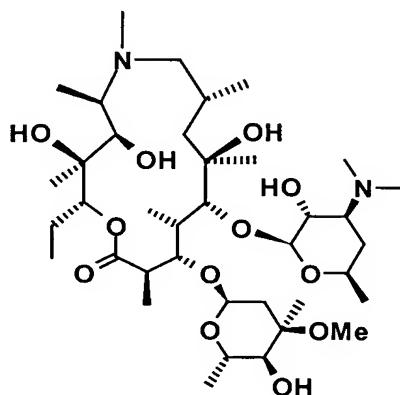
Područje izuma

10 Izum se odnosi na novi, potpuno čisti, amorfni, 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, postupak za njegovu pripravu iz sirovog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A preko novih rompskih izostrukturnih pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, kao međuprodukata i njegovu primjenu.

Stanje tehnike

15

9-Deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A je prvi i još uvijek jedini 15-ero člani semi-sintetski makrolidni antibiotik iz klase azalida formule:



20 koji se nalazi na tržištu [The Merck Index, 12th Ed. (1996), str. 157 (946)].

Sinteza 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opisana je u BE Pat. 892357 (vidi također US Pat. 4,517,359), a dobro su poznati i njegovi: antibakterijski spektar (J. Antimicrob. Chemother., 1987, 19, 275), način djelovanja (Antimicrob. Ag. Chemother., 1987, 31, 1939), kao i farmakologija (J. Antimicrob. Chemother. 1993, 31, Suppl. E, 1-198).

25

9-Deoxo-9a-aza-9a-methyl-9a-homoeritromicin A pojavljuje se u nekoliko različitih kristalnih formi karakteriziranih različitim načinom pakiranja molekula u kristalnu rešetku. Većina njih je kristalinična i u jediničnoj kristalnoj ćeliji sadrži pored 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A i različiti broj molekula vode, odnosno molekula vode i molekula otapala (pseudopolimorfi).

30

Po osnovnom postupku, uparavanjem osušene kloroformske otopine sirovog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A (BE 892357, vidi također US 4,517,359), dobiva se bezvodni amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A tališta 113 do 115 °C. To nije kristaliničan produkt, već krutoj pjenastoj masi sličan amorfni produkt. U laboratorijskom mjerilu on se može dobiti u čistoj formi kromatografijom sirovog finalnog produkta ili otapanjem čistog kristalnog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A monohidrata ili dihidrata u organskom otapalu i uparavanjem rečenog otapala pri čemu se dobije čisti amorfni bezvodni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A. Takav postupak nije prikladan za uvećano mjerilo.

35

U izumu EP 1 103 558 A2, A3 opisana su i dva postupka za pripravu amorfne forme 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A. Po Metodi A kristalni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A monohidrat otapa se u *terc*-butanolu, otopina se filtrira i hlađenjem u hladnoj kupelji skrutne (talište *terc*-butanola iznosi 23 do 26 °C), otapalo sublimira pri sobnoj temperaturi i vakuumu od 10⁻² mm Hg, a ostatak još i suši pri 40 °C i vakuumu od 80 mm Hg. Po metodi B dobiva se amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A identičnih karakteristika, a ona se razlikuje utoliko, što se kao otapalo koristi etanol, koji se uklanja hlapljenjem pri sobnoj temperaturi i vakuumu od 150 mm Hg. Zatražena je patentna zaštita i za primjenu 1,4-dioksana po Metodi A, odnosno izopropanola po Metodi B. Nažalost, da bi se postigla farmakopejska kvaliteta produkta, polazna sirovina po postupcima ovog izuma mora biti čisti,

kristalni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A monohidrat.

Opisan je (WO 02/09640) i postupak za pripravu bezvodnog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A iz otopina 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A monohidrata ili dihidrata u alkoholima i kloriranim otapalima, usporednom destilacijom vode i otapala do suha iz otopina. Prema priloženom difraktogramu praha vidljivo je da produkt predstavlja smjesu amorfne i kristaliničnog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A. Nedostatak postupka je uparavanje do suha i zaostajanje onečišćenja u konačnom produktu.

Patentna prijava WO 02/15842 razlikuje se utoliko, što isti autori za pripravu identičnog bezvodnog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, pored alkohola i kloriranih otapala, koriste za azeotropno uklanjanje vode i estere, etere i aromate, a posebno toluen i ksilen.

Bezvodni kristalinični 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, kao i postupak za njegovu pripravu opisani su u izumu WO 02/10144. Postupak se sastoji u kristalizaciji bezvodnog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A iz heksana, a produkt kristalizira u prostornoj grupi P4₂2₁2 tetragonskog kristalnog sustava.

Američki patent US 4,474,768 opisuje pripravu kristaliničnog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A tališta 136 °C razrijedivanjem etanolne otopine bezvodnog pjenastog sirovog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A vodom, ali štiti samo 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A supstanciju. Kasnije, u patentima iste tvrtke za 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrat (EP 0 298 650 odnosno US 6,268,489) takav produkt je karakteriziran kao higroskopni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A monohidrat, koji sadrži vodu (3,92 %) i etanol (1,09 %), tj. u nedefiniranom stehiometrijskom odnosu. To je jedno neželjeno svojstvo prilikom priprava formulacija 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A u finalni farmaceutski produkt i može nepovoljno utjecati na njegov stabilitet pri dugotrajnom skladištenju.

9-Deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A u formi stabilnog monohidrata s 2 do 6 % vode (zahtjev 8) opisan je u objavljenoj patentnoj prijavi WO 01/00640. To predstavlja raspon od monohidrata do praktički trihidrata, odnosno "monohidrata" čiji je stabilitet vrlo upitan, jer sadrži čak do oko 4 % adsorptivne vode. Takav 9-Deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A "monohidrat" pripravljen je otparavanjem organskog otapala mješljivog s vodom i dijela vode iz otopine 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A u smjesi organskog otapala mješljivog s vodom i vode. Pri tome dolazi do kristalizacije 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A monohidrata, ali i svih eventualnih makrolidnih onečišćenja, jer su netopliva u tako zaostalom potpuno vodenom matičnom lugu. Time je čistoća tako pripravljenog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A monohidrata vrlo upitna.

U zahtjevu 13 istog izuma (WO 01/00640) traži se zaštita i za smjese 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A monohidrata i otapala (metil acetat, aceton ili izopropanol). Iz primjera 10 i 11 te zahtjeva 15 doznaje se da se radi o ostatnim otapalima u analitički detektabilnim količinama sve do 0,5 % w/w, tj. u količinama koje udovoljavaju zahtjevima Europske farmakopeje. Iz obje gornje konstatacije jasno je da se ne radi o solvatima, tj. smjesama nekog određenog stehiometrijskog odnosa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A : voda : otapalo.

Opisana je i priprava stabilnog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A monohidrata (WO 02/42315) zaluživanjem kisele vodene otopine 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A. Tako dobiven produkt sadrži 4 do 6 % vode, što je u granicama dihidrata do trihidrata. S druge strane, njegov je difraktogram praha je identičan difraktogramu praha nestabilnog monohidrata. Time je njegovo postojanje i čistoća vrlo upitni.

Zbijanjem higroskopnog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A monohidrata na rotacionom uređaju za zbijanje ("compact roller") pod tlakom od 50 do 200 kg/cm², pripravljen je 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A monohidrata u manje higroskopnoj formi (WO 02/10181). Tako dobiveni produkt ima početni sadržaj vode 3,2 do 3,6 %, talište, DSC i IR spektar su mu identični kao i od uzorka higroskopnog monohidrata, a difraktogram praha pokazuje mu veći udio amorfne forme. Time, u najmanju ruku, nije dokazana njegova kristalna čistoća.

Niti jednom od tako poznatih 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A monohidrata nije opisana kristalna struktura, tako da se ne može govoriti o njihovoj kristalnoj identičnosti ili pak polimorfiji.

Nehigroskopni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrat pripravljen je još sredinom osamdesetih godina prošlog stoljeća neutralizacijom kisele otopine 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A u smjesi acetona i vode. Nažalost, tada nije patentno zaštićen već mu je kristalna struktura (monokristal je pripravljen prekristalizacijom iz etera), karakterizirana prostornom grupom P2₁2₁2 rompskog sustava i parametrima jedinične celije $a = 17,860 \text{ \AA}$, $b = 16,889 \text{ \AA}$, $c = 14,752 \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, objavljena još godine 1987. na Sastanku kemičara Hrvatske (Book of Abstracts, Meeting of Chemists of Croatia, Feb. 19-20 1987, p 29). Nedugo zatim, njegova kristalna struktura kao i

postupak priprave opisani su u detalje [J. Chem. Res. (S), 1988, 152, ibid. miniprint 1988, 1239; received June 4, 1987; Cambridge Structural Database: GEGJAD] (Slika 1).

Kasnije, u EP 0 298 650 B1 (prioritet: 09.srpnja 1987. PCT/US87/01612; vidi također US 6,268,489) zaštićen je 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrat kao nehigroskopna i za formulacije pogodna forma 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A. U tom izumu opisan je i postupak za pripravu 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrata, kristalizacijom iz tetrahidrofurana i heksana uz dodatak vode. Primjena ovih niskovrijajućih, zapaljivih i otrovnih otapala za kristalizaciju i niske temperature (20 do 40 °C) za sušenje produkta u vakuumu propisane su, najvjerojatnije zato, da se kontrolira željena količina vode, koja mora biti uparena da bi se dobio 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrat. 9-Deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrat dobiva se postupkom ovog izuma u formi kristaliničnog produkta, kao takav može biti dobiven u čistoj formi i u komercijaloj skali te ima poželjna svojstva za formulacije. Ipak, procesi njegove priprave imaju brojne nedostatke:

1. Nemještivost vode sa smjesom organskih otapala (tetrahidrofuran plus heksan) može izazvati probleme u dobivanju čistog materijala, jer je poznato da procesi kristalizacije koji daju čisti materijal koriste anti-otapalo mještivo s otapalom korištenim za otapanje sirovog produkta.
2. Proces sušenja treba biti vrlo pažljivo kontroliran, jer povišenje temperature može izazvati nepoželjne transformacije nehigroskopnog dihidrata.
3. Upotreba niskovrijajućih otapala se komplicira s njihovom otrovnošću i mogućnosti stvaranja eksplozivnih peroksida tijekom regeneracije otapala.

Postupak za pripravu 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrata zasićenjem acetonske otopine 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A monohidrata vodom opisan je u HR P921491 B1 od 31. listopada 1999. (prioritet 09. travnja 1991. YU), što s tehničkog stajališta poništava nedostatke naprijed navedenog izuma EP 0 298 650 B1.

Sličan postupak za pripravu 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrata opisan je i u patentnoj prijavi WO 01 49697 samo polazi iz sirovog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A. U istoj prijavi (WO 01 49697) opisana je, ali se ne štiti, i metoda za pripravu 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A monohidrata kristalizacijom sirovog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A iz acetona, također stupnjevitim dodavanjem vode.

Patentna prijava WO 01/87912 A1 opisuje gotovo identičan postupak za pripravu 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrata. U njoj se, samo temeljem DSC metode, tvrdi, da se postupkom izuma dobiva novi polimorf 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrata, dok se prema metodama A i B opisanim u EP 0 298 650 B1 dobivaju dvije vrste 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrata.

Američki patent US 5,869,629 (EP 0 827 965) štiti vrlo sličan postupak za pripravu 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrata. On se temelji na prekristalizaciji farmakopejski čistog, higroskopnog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A iz acetona uz dodatak vode ili pak miješanjem farmakopejski čistog higroskopnog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A u smjesi aceton-voda uz dodatak 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrata kao cjepiva. Iako se po postupku ovog izuma, kao tehnički prihvatljivije otapalo primjenjuje aceton, njegov je glavni nedostatak što kao sirovinu koristi već farmakopejski čist higroskopni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A.

Opisani su (EP 1 103 558 A2, A3) i postupci za pripravu 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrata iz kristalnog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A monohidrata prema dvije metode. Metodom A on nastaje zasićenjem *terc*-butanolne otopine kristalnog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A monohidrata s vodom, a po Metodi B sa smjesom petrol-etera i vode. S tehničkog stajališta obje su metode neprikladne. Obje metode polaze od, već kristalnog, 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A monohidrata, koristi se vrlo zapaljivi petrol-eter, radi se u binarnoj ili ternarnoj smjesi otapala, što je nepoželjno sa stajališta regeneracije otapala i napokon, iskoristenja 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrata po obje su metode tek oko 50 %.

Tečljiv kristalni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, sadržaja vode 4 do 6 %, čiji kristali imaju oblik kratkih stupića (CN 1093370 A), odlikuje se boljom stabilnosti od 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrata pripravljenog prema EP 298,650. Postupak za njegovu pripravu se sastoji u otapanju higroskopnog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A monohidrata u smjesi vodotopljivog organskog otapala i vode, laganom hlađenju otopine, odjeljivanju i sušenju kristala u vakuumu pri sobnoj temperaturi.

Opisan je i tečljivi, kristalni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, koji sadrži manje od 4% adsorbirane vode, kao i postupak za njegovu pripravu (CN 1161971). Specifičnost ovog produkta je što sadrži upravo adsorbiranu, a ne kristalnu vodu.

Opisana je (WO 99/58541) i priprava stabilnog bezvodnog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, slobodnog od halogeniranih organskih otapala (zahtjev 5), sušenjem smjesa (u sažetku nazvanih solvatima) 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A s nehalogeniranim organskim otapalima uz izuzetak vode (zahtjev 9), tj. bezvodnih smjesa (a ne solvata). "Bezvodnost" takvog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A je u najmanju ruku upitna, jer je definirana s do 2 % vode (zahtjev 6) što praktički predstavlja sadržaj vode u 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A monohidratu. S druge strane, upitna je i čistoća takvog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, jer nisu definirane ni smjese 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A s nehalogeniranim organskim otapalima uz izuzetak vode. Naime, smjese se prema postupku izuma pripravljaju otapanjem 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A u nehalogeniranom organskom otapalu (metanol, etanol, izopropanol, aceton, metilizobutil keton, etil acetat, izopropil acetat i n-butil acetat), sušenjem otopine nad bezvodnim natrijevim sulfatom te filtriranjem i uparanjem otopine do suha. Na taj način, sva moguća onečišćenja koja se nalaze u primarno upotrijebljenom 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicinu A ili pak nastala postupkom priprave smjesa, ostaju u smjesi, a onda sušenjem smjese prema postupku izuma, prelaze u stabilni "bezvodni" 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A.

Također je poznat nehigroskopni solvat 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A s etanolom (etanolat) nefediranoj stohiometrijskog sastava (2 do 4 % vode i 1,5 do 3 % etanola) namijenjen pripravi formulacija (WO 00/32203).

Opisan je i 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A monohidrat izopropanol klatrat upitnog stehiometrijskog sastava 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A : voda : izopropanol (10 : 1 : 3, prema patentnom zahtjevu 1), odnosno 10 : 10 : 3 (prema sažetku i detaljnem opisu izuma, kolona 4, drugi odjeljak odozdo) namijenjen pripravi finalnih farmaceutskih produkata, kao što su tablete ili kapsule (US 6,245,903; vidi također EP 0 984 020).

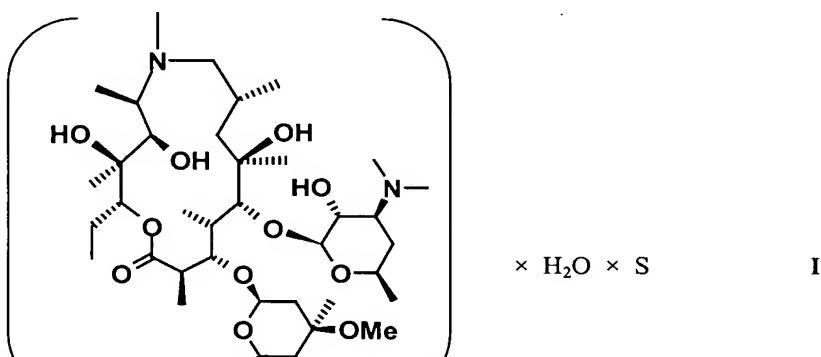
U HR pat prijavi br P20020231A opisani su novi monoklinski izostrukturni pseudopolimorfi 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A s dobrim biofarmaceutskim svojstvima, koji, s jedne strane nalaze primjenu procesu pročišćavanja sirovog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, a s druge strane služe za pripravu formulacija i terapiju bakterijskih infekcija i infekcija protozoama u ljudi i životinja, kao i za terapiju ostalih za 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A indikacijskih područja.

Sada je iznenađujuće pronađeno da potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A može biti pripravljen i iz sirovog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A bez primjene kromatografskih tehniku, preko novih rompskih izostrukturalnih pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, koji služe kao međuproizvodi u procesu pročišćavanja sirovog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A.

Sažet prikaz izuma

Izum se odnosi na novi postupak za pripravu potpuno čistog, amorfognog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A iz sirovog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A preko novih rompskih izostruktturnih pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, kao međuprodukata koji čine stupnjevi:

- a) Otapanje 9-deokso-9-a-aza-9-a-metil-9-a-homoeritromicina A, kao interprodukata, koji čine stupnjevi:
(1) organskom otapalu, koje se miješa ili ne miješa s vodom,
(2) smjesi organskih otapala,
(3) smjesi organskog otapala i vode ili organskog protuotapala,
(4) smjesi organskog otapala i vode i najmanje jedne mineralne ili organske kiseline,
b) Krstalizacija iz tako pripravljene otopine novog rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa 9-deokso-9-a-aza-9-a-metil-9-a-homoeritromicina A opće formule I



gdje S predstavlja organsko otapalo, ~~čiji~~ se miješa ili ne miješa s vodom, karakteriziranog prostornom grupom $P_{2_1}2_1$, rompskog kristalnog sustava, s prosječnim parametrima jedinične čelije, $a = 8,2$ do $9,7 \text{ \AA}$, $b = 11,5$ do $13,5$

Å , $c = 44,5$ do $47,0 \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, gdje a , b i c predstavljaju duljine osi kristalne rešetke, a α , β i γ kuteve među osima kristalne rešetke,

- c) Izolacija novog rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I te
- 5 d) Prevodenje novog rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I u potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A.

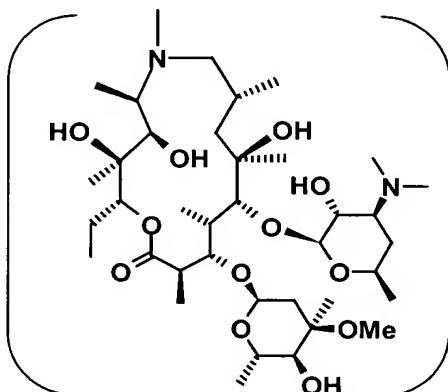
Nadalje, izum se odnosi i na nove rompske izostrukturne pseudopolimorfe 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I

10

15

20

25

 $\times \text{H}_2\text{O} \times S$

I

gdje S predstavlja organsko otapalo, koje se miješa ili ne miješa s vodom, karakteriziranog prostornom grupom $P_{2_1}2_{1_1}2_1$, rompskog kristalnog sustava, s prosječnim parametrima jedinične ćelije, $a = 8,2$ do $9,7 \text{ \AA}$, $b = 11,5$ do $13,5 \text{ \AA}$, $c = 44,5$ do $47,0 \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, gdje a , b i c predstavljaju duljine osi kristalne rešetke, a α , β i γ kuteve među osima kristalne rešetke, kao međuproducte u pripravi potpuno čistog amorfog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A.

Nadalje, izum se odnosi na novi, potpuno čisti, stabilni, amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A.

35 Izum se odnosi i na farmaceutske smjese koje sadrže novi, potpuno čisti, amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A i farmaceutski prihvatljive pomoćne tvari.

Izum se odnosi i na farmaceutske pripravke, koji, kao djelotvornu tvar sadrže potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A.

40 Izum se odnosi i na metodu za terapiju bakterijskih i infekcija uzrokovanih protozoama u ljudi i životinja kao i za terapiju upalnih i ostalih 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A indikacijskih područja, s farmaceutskim pripravcima, koji, kao djelotvornu tvar, sadrže potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A.

45 **Kratak sažetak tablica i crteža**

- Sl. 1 Prikaz pakiranja 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrata (struktura je pod pod šifrom GEGJAD opisana u Cambridge Structural Database).
- Sl. 2 Prikaz pakiranja novog rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I (Ia: $S = 1,4$ -dioksan).
- Sl. 3 Prikaz pakiranja novog rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I (Ib: $S = \text{terc-butanol}$).
- Sl. 4 Prikaz pakiranja novog rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I (Ic: $S = \text{metil-terc-butil-eter}$).
- 55 Sl. 5 Prikaz pakiranja novog rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I (Id: $S = \text{cikloheksan}$).
- Sl. 6 Difraktogram praha novog amorfog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A pripravljenog prema postupku primjera 11.

60 **Detaljan opis izuma**

Ovdje upotrijebjeni naziv "potpuno čist", kada se odnosi na amofni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, označava amofni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, koji ima najmanje 90 %-tnu čistoću. Radi objašnjenja fraza "najmanje 90 % -tna čistoća" odnosi se na amofni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, koji sadrži ne više od 10 % nekog drugog spoja, posebno ne više od 10 % nekog drugog pseudopolimorfa ili neke druge kristalne forme 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A. Bolje, "potpuno čist" amofni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, ima 5 % ili manje bilo kojeg spoja ili pseudopolimorfa ili neke druge kristalne forme 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A. Još bolje, "potpuno čist" amofni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, ima 3 % ili manje bilo kojeg spoja ili pseudopolimorfa ili neke druge kristalne forme 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A.

Ovdje upotrijebjeni naziv "potpuno čist", kada se odnosi na novi rompski izostruktturni pseudopolimorf opće formule I, označava novi rompski izostruktturni pseudopolimorf opće formule I, koji ima najmanje 90 %-tnu čistoću. Radi objašnjenja fraza "najmanje 90 % -tna čistoća" odnosi se na novi rompski izostruktturni pseudopolimorf opće formule I, koji sadrži ne više od 10 % nekog drugog spoja, posebno ne više od 10 % nekog drugog pseudopolimorfa ili neke druge kristalne forme 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A. Bolje, "potpuno čist" rompski izostruktturni opće formule I ima 5 % ili manje bilo kojeg spoja ili pseudopolimorfa ili neke druge kristalne forme 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A. Još bolje, "potpuno čist" rompski izostruktturni opće formule I ima 3 % ili manje bilo kojeg spoja ili pseudopolimorfa ili neke druge kristalne forme 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A.

Polazni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A materijal za pripravu potpuno čistog amorfognog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A prema postupku ovog izuma je sirovi 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A u bilo kojoj od njegovih formi, komercijalno dostupnih ili pripravljenih po nekom od postupaka priprave, a koje imaju manju čistoću od farmakopejske.

Kao polazni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A materijal za pripravu potpuno čistog amorfognog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A prema postupku ovog izuma mogu služiti i monoklinski ili rompski pseudopolimorfi 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A.

Kao polazni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A materijal za pripravu potpuno čistog amorfognog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A prema postupku ovog izuma, mogu služiti i izvorne otopine 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A pripravljene "in situ" u izvornom otapalu, tijekom zadnjeg stupnja njegovih sinteza iz bilo kojeg od njegovih posljednjih međuproductata, a prije izolacije sirovog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A.

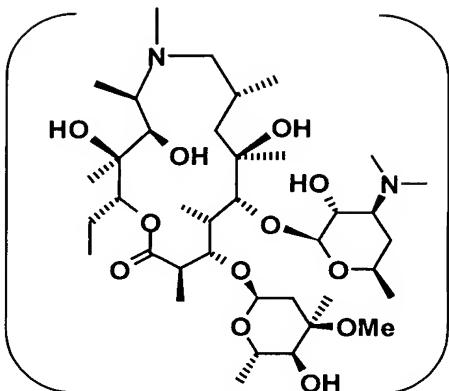
Nadalje, polazni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A materijal za pripravu potpuno čistog amorfognog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A prema postupku ovog izuma, može služiti i izvorna otopina 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A pripravljena "in situ" u izvornom otapalu, tijekom zadnjeg stupnja njegove sinteze iz 9-deokso-9a-aza-9a-homoeritromicin A, kao posljednjeg međuproductata.

Kao polazni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A materijal za pripravu potpuno čistog amorfognog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A prema postupku ovog izuma može služiti i pročišćeni ili farmakopejski čisti 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A u nekoj od svojih formi.

Prema postupku izuma otapanje 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A materijala u stupnju (a) provodi se u organskom otapalu, koje se miješa ili ne miješa s vodom, kao što su jedan ili više nižih ravno- ili razgranatolančastih alkana, cikloalkana, nižih ravno- ili razgranatolančastih alkanola, cikloalkanolna, arilalkanolna, diola, triola, etera, ketona, estera, amida, urea, nitrila, sulfoksida ili sulfona, jedan ili više heterocikličkih amina ili laktama ili njihovih smjesa, ili njihovim smjesa s vodom, ili nekim drugim organskim protuotapalom, kao što nižih ravno- ili razgranatolančasti alkana ili cikloalkana, pri temperaturama od 30 do 100 °C, a bolje od 30 do 80 °C, još bolje između 40 do 60 °C. Volumen upotrijebjenog otapala je takav da je dovoljan da se u njemu otopi šaržirani 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A.

Prema postupku izuma, kao kiseline za otapanje 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A materijala u stupnju (a), podstupanj (4) mogu se upotrijebiti ubičajene mineralne kiseline, kao što su npr.: solna, sumporna, sumporasta, fosforna, i ugljična kiselina ili ubičajene organske kiseline, kao što su npr.: mravlja, octena, propionska, limunska, vinska, maleinska, oksalna, kloroctena, benzojeva, metansulfonska ili p-toluensulfonska kiselina.

Iz tako, u stupnju (a), dobivene otopine 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A provodi se prema postupku izuma u stupnju (b), kristalizacija novog rompskog izostruktturnog pseudopolimorfa opće formule I,

 $\times \text{H}_2\text{O} \times \text{S}$

I

gdje S predstavlja organsko otapalo, koje se miješa ili ne miješa s vodom, karakteriziranog prostornom grupom $P2_12_12$, rompskog kristalnog sustava, s prosječnim parametrima jedinične čelije, $a = 8,2$ do $9,7 \text{ \AA}$, $b = 11,5$ do $13,5 \text{ \AA}$, $c = 44,5$ do $47,0 \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, gdje a, b i c predstavljaju duljine osi kristalne rešetke, a α , β i γ kuteve među osima kristalne rešetke, kao međuproducta u pripravi potpuno čistog amorfogn 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A.

Postupak kristalizacije provodi se kontroliranim hlađenjem ili izotermički zasićivanjem otopine vodom ili protuotapalom do laganog zamućenja pri temperaturama od -10°C do 80°C , bolje od 0 do 40°C , a najbolje 5 do 30°C , bez ili uz dodatak izostrukturnog cijepiva, tijekom 30 minuta do 7 dana.

Kao izostrukturno cijepivo prema postupku izuma može se upotrijebiti novi rompski izostrukturani pseudopolimorf 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I u količini od 0,01 do 5,0 % računato na polazni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A.

Kristalizacija rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa opće formule I, može se, prema postupku izuma, u stupnju (b) izazvati i neutralizacijom kisele otopine 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A materijala iz stupnja (a), a za neutralizaciju mogu koristiti anorganske i organske baze.

Kao anorganske baze za neutralizaciju kisele otopine 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A mogu se upotrijebiti uobičajene anorganske baze kao hidroksidi, oksidi, ili karbonati I. i II. skupine periodnog sustava elemenata, npr.: litijev, natrijev, kalijev, barijev, magnezijev ili kalcijev hidroksid, odnosno natrijev, magnezijev ili kalcijev oksid, odnosno natrijev ili kalijev karbonat, ili pak otopine amonijaka. Kao organske baze mogu se u istu svrhu upotrijebiti organski amini, kao što su npr.: trimetilamin, trietilamin, piperidin, 3-metilpiridin, piperazin, trietanolamin ili etilendiamin ili kvarterni organski hidroksidi, kao što su tetrametil-, tetraetil- ili tetrabutil-amonijev hidroksid.

Izolacija novog kristaliničnog rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa opće formule I u stupnju (c) prema postupku izuma provodi se:

- (i) separacijom rompskog pseudopolimorfa od otopine stvorene u stupnju (a);
- (ii) pranjem nastalog produkta s otapalima (1), (2) ili (3) upotrijebljenih u stupnju (a), pri temperaturama od oko -10°C do oko 40°C ; i
- (iii) sušenjem opranog produkta pod atmosferskim tlakom i temperaturama od oko 20°C do oko 80°C ili pod sniženim tlakom od oko 2 kPa do oko 80 kPa.

Separacija i pranje provode se na uobičajenim uređajima za separaciju, koji rade pod sniženim, atmosferskim ili povišenim tlakom, a sušenje uobičajenim uređajima za sušenje, koji rade pri atmosferskom ili sniženom tlaku.

Prema postupku izuma, pripravljeni novi rompski izostrukturni pseudopolimorfi 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I, sadrže, općom formulom točno definiran stohiometrijski odnos molekula 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, vode i organskog otapala, koje se miješa ili ne miješa s vodom, u odnosu 1 : 1 :

1. To je potvrđeno difrakcijom rentgenskih zraka na njihovim monokristalima (Tablica 1, Slike 2 do 5). Tako dobiveni kristalografski podaci pokazuju, da su novi rompski izostrukturni pseudopolimorfi karakterizirani prostornom grupom $P2_12_12$, rompskog kristalnog sustava, s prosječnim parametrima jedinične čelije, $a = 8,2$ do $9,7 \text{ \AA}$, $b = 11,5$ do $13,5 \text{ \AA}$, $c = 44,5$ do $47,0 \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, gdje a, b i c predstavljaju duljine osi kristalne rešetke, a α , β i γ kuteve među osima kristalne rešetke. Od tuda proizlazi i njihova izostrukturnost, što potvrđuju i međusobno vrlo slični, gotovo identični, difraktogrami praha.

Za razliku od 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrata, koji također kristalizira u prostornoj grupi $P2_12_12_1$ rompskog sustava i koji u kristalnoj rešetci ima kanale u kojima su smještene molekule vode (Slika 1 Tablica 1), novi rompski izostruktturni pseudopolimorfi 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I imaju unutar kristalne rešetke šupljine u kojima su smještene molekule vode i molekule otapala. S druge strane jedinične celije novih rompskih pseudopolimorfa opće formule I imaju gotovo upola kraću kristalnu os a, odnosno gotovo trostruko dulju kristalnu os c nego jedinična celija 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrata.

Prevođenje rompskog izostruktturnog pseudopolimorfa opće formule I u novi stabilan potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A provodi se prema postupku izuma u stupnju (d) uklanjanjem otapala iz novog kristaliničnog, osušenog ili neosušenog, rompskog izostruktturnog pseudopolimorfa opće formule I liofilizacijom ili sušenjem na uobičajenim uređajima, kao što su liofilizatori ili sušnice, koji rade pri sniženom tlaku od 0,01 do 80 kPa i temperaturama od -100 do 100 °C.

Tablica 1: Osnovni kristalografski podaci za nove rompske izostrukturane pseudopolimorfe opće formule I (rompski sustav, prostorna grupa $P2_12_12_1$)

Rompski izostrukturani pseudopolimorfi 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I					
Parametri jedinične celije	Ia (S= 1,4-dioksan)	Ib (S= terc-BuOH)	Ic (S=MTBE)*	Id (S=cikloheksan)	9-Deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrat**
295 K a/Å	8,8290(20)		8,92080(10)	8,8573(23)	17,860
b/Å	12,167(2)		12,34770(10)	12,520(7)	16,889
c/Å	45,853(8)		45,71900(10)	45,624(11)	14,752
$\alpha = \beta = \gamma^{\circ}$	90		90	90	90
V/Å ³	4925,64		5036,01	5059,49	4449,76
100 K a/Å		8,84240(10)	8,87150(10)		
b/Å		11,91730(10)	12,01090(10)		
c/Å		45,9493(6)	45,8956(4)		
$\alpha = \beta = \gamma^{\circ}$		90	90		
V/Å ³		4842,02	4890,39		

*MTBE = metil-terc-butil-eter; **Pohranjen pod šifrom GEGJAD u Cambridge Structural Database, a kristalizira u prostornoj grupi $P2_12_12_1$ rompskog kristalnog sustava.

Prema postupku izuma u stupnju (d) pripravljen potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, karakteriziran je nepostojanjem izoliranih pikova u difraktogramu praha, sadržajem vode od 1,5 do 2,5 % i zrnatim habitusom.

Prema postupku izuma u stupnju (d) pripravljen potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, karakteriziran je i specifičnim profilom oslobađanja, kao i specifičnim intrinzičkim stupnjem oslobađanja (IDR, intrinsic dissolution rate), koji se bitno razlikuju od profila oslobađanja i IDR 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A dihidrata izmjereni pri istim uvjetima.

Prema postupku izuma u stupnju (d) pripravljen potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, nije higroskopan i stabilan je pri normalnim uvjetima skladištenja, kako sa stanovišta kemijske stabilnosti, tako i sa stanovišta stabilnosti "krstalne" forme.

Potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, pripravljen ponavljanjem istog postupka dobiven je s jednakim prinosom i posjeduje identična svojstva, tj. postupak je robustan i dobro reproducibilan.

Obzirom na navedna svojstva, postupkom izuma pripravljen potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, za razliku od dosad poznatih amorfnih formi 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, može biti primijenjen za pripravu farmaceutskih smjesa iz kojih se izrađuju različiti farmaceutski pripravci, brzog, kontroliranog, ali i usporenog djelovanja, za oralnu, rektalnu, parenteralnu, transdermalnu, bukalnu, nazalnu, sublingualnu, subcutanu ili intravensku primjenu, koji mogu naći primjenu za terapiju bakterijskih infekcija i infekcija protozoama u ljudi i životinja, kao i za terapiju upalnih i ostalih of 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A indikacijskih područja.

Preferirani farmaceutski pripravci jesu oralni pripravci tj. kompozicije u kojima je novi potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, formuliran kao aktivna tvar u obliku tableta brzog ili kontroliranog djelovanja, mini tableta, kapsula, oralnih otopina ili suspenzija odnosno prašaka za njihovu pripravu. Uz čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, kao aktivnu tvar, oralni pripravci opcionalno uključuju različite standardne

farmaceutske pomoćne tvari, ovisno o pojedinoj formulaciji, kao npr.: veziva, punila, pufere, lubrikante, glidante, desintegrante, arome, sladila i ovojnice. Neke pomoćne tvari mogu imati višestruku ulogu u formulaciji, npr. vezivo i desintegrand.

5 Desintegranti u oralnim pripravcima prema postupku ovog izuma mogu biti: škrob, preželatinirani škrob, natrij škrob glikolat, natrij karboksimetil celuloza, dodatno umrežena natrij karboksimetil celuloza (tzv. kroskarmeloza), mikrokristalna celuloza, alginati, gume, površinski aktivne tvari, efervescentne smjese, vodenii Al-silikati, umreženi polivinil pirolidon te ostali poznati, a u području rada i od strane farmakopeje prihvaćeni desintegranti, kao općenito sigurni u formulacijama (GRAS- generally recognised as safe).

10 Veziva u oralnim pripravcima prema postupku ovog izuma mogu biti: akacia, derivati celuloze, kao npr. metilceluloza, karboksimetilceluloza, hidroksipropilmeltilceluloza, hidroksipropil celuloza, hidroksietilceluloza, zatim, želatina, glukoza, dekstroza, ksilitol, polimetakrilati, polivinilpirolidon sorbitol, škrob, preželatinirani škrob, tragakanta, ksantan 15 guma, alginati, magnezij-aluminij silikat, polietilen glikol, bentonit te ostale u području rada poznate i od strane farmakopeje prihvaćene tvari za ulogu veziva u formulacijama.

20 Punila u oralnim pripravcima prema postupku ovog izuma mogu biti: laktosa, anhidrolaktoza, laktosa monohidrat, sukroza, dekstroza, manitol, sorbitol, škrob, celuloza (posebno mikrokristalinična celuloza), dehidro- ili anhidro-kalcijev fosfat, kalcijev karbonat, kalcijev sulfat, te ostale u području rada poznate i od strane farmakopeje prihvaćene tvari za ulogu punila u formulacijama.

25 Lubrikanti u oralnim pripravcima, uobičajeno tabletama, prema postupku ovog izuma mogu biti npr.: magnezijev stearat, talk, polietilen glikol, polimeri etilen oksida, natrijev lauril sulfat, magnezijev lauril sulfat, natrijev oleat, natrijev stearil fumarat, DL-leucin, koloidalni silicijev dioksid te ostale u području rada poznate i od strane farmakopeje prihvaćene tvari za ulogu lubrikanta u formulacijama.

30 Arome u oralnim pripravcima prema postupku ovog izuma mogu biti iz reda sintetskih aroma odnosno prirodnih aromatičnih ulja: ekstrakti lišća, cvijeća, voća te njihova kombinacija. Preferirane aromе su: aroma vanilije te aromе voća, uključivo bananu, jabuku, višnju, breskvu i slicne aromе. Njihova upotreba ovisi o mnogo faktora od kojih je najvažnija organoleptička prihvatljivost za populaciju koja će uzimati farmaceutski pripravak.

Bojila za oralne pripravke prema postupku ovog izuma mogu biti sintetska ili prirodna bojila, kao npr.: titan dioksid, beta-karoten, ekstrakti kore grejpova te ostala, u području rada poznata i od strane farmakopeje prihvaćena bojila.

35 Ovojnica, kojima mogu biti obloženi oralni pripravci prema postupku ovog izuma, olakšavaju gutanje pripravka i/ili modificiraju oslobađanje i/ili poboljšavaju izgled pripravka i/ili maskiraju okus. Primjeri uključuju polimere koji su poznati i prihvaćeni u području rada, a preferirani su: hidroksipropilmeltil celuloza, hidroksi propil celuloza te akrilat-metakrilat kopolimeri.

40 Postupkom izuma pripravljen čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A također može biti primjenjeni intravenski ili intraperitonealno pomoću infuzija ili injekcija. Disperzije mogu također biti pripravljene u glicerinu, tekućim polietilenglikolima, triacetinu i njihovim smjesama i u uljima. Radi uobičajenih uvjeta skladištenja i primjene, ovakvi pripravci sadrže i konzervans da spriječi rast mikroorganizama.

45 Farmaceutski pripravci pogodni za injekcije ili infuzije mogu sadržavati sterilne vodene otopine ili disperzije ili sterilne praške koji sadrže aktivnu tvar, prilagođene za, po potrebi, pripravu sterilnih otopina ili disperzija za infuzije ili injekcije, opcionalno enkapsuliranih u liposome. U svim slučajevima finalni pripravak mora biti sterilan, tekući i stabilan u uvjetima proizvodnje i skladištenja.

50 Tekući nosač ili posrednik može biti otapalo ili tekući disperzioni medij, koji sadrži npr. vodu, etanol, poliol (npr. glicerol, propilenglikol ili slično), biljna ulja, netoksične glicerinske estere i njihove pogodne smjese. Prikladna tečljivost se može održavati, npr. stvaranjem liposoma, primjenom odgovarajuće veličine čestica u slučaju disperzija ili primjenom površinski aktivnih tvari (surfaktanata). Spriječavanje djelovanja mikroorganizama može se postići dodatkom različitih antibakterijskih i antifungalnih tvari, kao parabena, klorbutanola, sorbične kiseline i slično. U mnogo slučajeva preporuča se uključiti izotonične tvari, kao šećere, pufere ili natrijev klorid. Producirana apsorpcija ovakve smjese za injektiranje može biti postignuta unošenjem u smjesu sredstava za odgađanje apsorpcija, kao aluminijske monostearata i želatine.

60 Sterilne otopine za injektiranje mogu se pripraviti umješavanjem novog potpuno čistog amorfognog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A u odgovarajuće otapalo uz dodatak potrebnih brojnih, naprijed navedenih pomoćnih tvari, a potom filter sterilizacijom. U slučaju sterilnih praškova za pripravu sterilnih otopina za injektiranje, preferirane

metode priprave uključuju sušenje u vakuumu i liofilizaciju, kojim se dobivaju praškasta smjesa potpuno čistog amorfног 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A i željenih pomoćnih tvari, prisutnih u predhodno, filtriranjem pripravljenim, sterilnim otopinama.

5 Obzirom na specifična svojstva oslobađanja izumom pripravljen, potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, za razliku od dosad poznatih amorfnih formi 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, može s uspjehom biti primjenjeni za pripravu lokalno djelujućih, a posebno topičkih pripravaka za dermalnu primjenu. Takvi pripravci, prema postupku ovog izuma mogu, uz novi potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A mogu sadržavati i ostale pomoćne tvari poznate u području rada i prihvaćene od strane farmakopeje, kao npr.: polimere, ulja, tekuće nosače, površinski aktivne tvari, pH koregense, konzervanse, stabilizatore i antioksidante, ovlaživače, emolijense, bojila te mirise.

10 15 Polimeri u topičkim pripravcima prema postupku ovog izuma mogu biti: akrilni polimeri, derivati celuloze, kao npr. natrij-karboksimetilceluloza, metilceluloza, hidroksipropilceluloza, prirodni polimeri, kao npr. alginati, tragakanta, pektin, ksantan i citosan te ostali poznati polimeri u području rada i prihvaćeni od strane farmakopeje za primjenu u topičkim formulacijama.

20 Uljna faza u topičkim formulacijama prema postupku ovog izuma može biti: mineralna ulja, silikonska ulja, masne kiseline i alkoholi i glikoli te ostale poznate uljne faze u području rada.

25 Topički pripravci prema postupku ovog izuma sadrže tekuće nosače, kao što su: voda, alkoholi ili glikoli, kao što su: etanol, izopropanol, propilenglikol, heksilenglikol, glicerol i polietilenglikol ili njihove smjese, u kojima je novi izostruktturni pseudopolimorf otopljen ili dispergiran do efektivne razine, opcionalno uz dodatak neotrovnih anionskih, kationskih ili neionskih površinski aktivnih tvari, anorganskih odnosno organskih pH korektora. Primjeri uključuju i ostale predstavnike poznate u području rada i prihvaćene od farmakopeje.

30 Konzervansi za topičke pripravke prema postupku ovog izuma mogu biti različita antibakterijska i antifungalna sredstva, kao: otapala, kao što su etanol, propilenglikol, benzilni alkohol, klorbutamol, kvartarne amonijeve soli, parabeni (metil, etil, propil paraben i drugi) te ostale poznate tvari u području rada i prihvaćene za upotrebu u topičkim pripravcima.

35 U topičku formulaciju prema postupku ovog izuma mogu biti uključeni stabilizatori i antioksidansi, kao što su : EDTA, tiourea, tokoferol i butilhidroksi anisol, ovlaživači kao što su: glicerin, sorbitol, urea i polietilenglikol, te emolijansi, kao mineralna ulja, izopropil miristat, izopropil palmitat te druge poznate tvari iz tih klasa u području rada, prihvaćenih od farmakopeje za upotrebu u topičkim pripravcima.

40 Upotreba bojila i mirisa u topičkim pripravcima prema postupku ovog izuma, ovisi o mnogo faktora od kojih je najvažnija organoleptička prihvatljivost od strane populacije koja će primjenjivati farmaceutski pripravak.

45 Uz navedene, moguća je upotreba i ostalih poznatih i regulatorno prihvaćenih pomoćnih supstancija u području rada na topičkim formulacijama.

Količina potpuno čistog amorfног 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A potrebna za primjenu u terapiji varira ne samo o izabranom predstavniku klase, nego i o načinu primjene, prirodi i uvjetima tretmana, starosti i stanju pacijenta, kao i vrsti tretirane životinje i biti će napokon prepustena procjeni liječnika ili kliničara, odnosno veterinara koji nadziru terapiju.

50 Općenito, pogodne oralne ili parenteralne doze mogu biti u granicama od oko 1 do 200 mg po kilogramu tjelesne težine primaoca terapije na dan, bolje u granicama od 5 do 100 mg/kg/dan ili još bolje u granicama od 5 do 50 mg/kg/dan.

Izumom pripravljen novi potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A može se formulirati u jediničnoj dozirnoj formi; npr., koja sadrži 1 do 3000 mg, uobičajeno, 100 do 2000 mg ili najbolje 150 do 600 mg aktivne tvari po jediničnoj dozirnoj formi.

55 Izdvojeno iz općenito rečenog, postupak primjenjen za pripravu novog stabilnog potpuno čistog amorfног 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A kao i njegova fizikalna svojstva imaju brojne prednosti pred postojećim amorfnim formama 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A i postupcima primjenjenim za njihovu pripravu.

60 Prvo, potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dobiven postupkom ovog izuma, je za razliku od 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A dihidrata dobiven jednostavno i reproducibilno u širokom spektru uvjeta priprave.

Drugo, potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A moguće je prema postupku izuma pripraviti direktno iz sirovog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A ili čak iz izvorne otopine sirovog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A dobivene po nekom od njegovih postupaka priprave, što smanjuje broj proizvodnih stupnjeva, pojednostavljuje postupak i povećava ukupno iskorištenje.

5

Treće, novi, potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A pripravljen postupkom ovog izuma je visoke čistoće i odgovara zahtjevima farmakopeja.

Četvrto, novi, potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A je zrnat produkt koji se odlikuje dobrom tečljivosti (free flow form).

Peto, novi, potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A je, pri normalnim uslovima skladištenja, stabilan produkt.

Šesto, novi, stabilan potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A pokazuje pri istim uvjetima u odnosu na 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrat specifičan profil oslobađanja, kao i intrinzični stupanj oslobađanja ("intrinsing dissolution rate").

Sedmo, novi, stabilan potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A pripravljen ponavljanjem istog postupka posjeduje identična svojstva, tj. postupak je robustan i dobro reproducibilan.

Osmo, s obzirom na navedna svojstva, novi, stabilan, potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A za razliku od dosad poznatih amorfnih formi 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, može biti primjenjen za pripravu različitih farmaceutskih pripravaka, brzog, kontroliranog ali i usporenog djelovanja s odličnim stabilitetnim profilom.

Deveto, s obzirom na specifična svojstva oslobađanja, novi, stabilan potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, za razliku od dosad poznatih amorfnih formi 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A može s uspjehom biti primjenjen za pripravu lokalno djelujućih, a posebno transdermalnih formulacija.

30

Sadržaj 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A i njegovih srodnih supstancija određivan je HPLC, ostatnih otapala GC metodama, propisanim farmakopejama, dok je sadržaj vode određivan KF. Veličina i raspodjela čestica određivana je Malvern metodom. TGA i DSC mjerjenja provedena su na uređaju Perkin ElmerTGA 7. Rentgenske strukturne analize monokristala provedene su na instrumentu Bruker-Nonius FR-591/Kappa CCD, a difrakcije praha na instrumentu X'Pert PRO Philips Analytical.

Radi boljeg razumijevanja izum je ilustriran slijedećim primjerima, koji ga ni u čemu ne ograničavaju.

Priprava novog rompskog pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I (Metoda A)

Primjer 1:

Sirovi 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A (10,0 g; 5,7 % vode po KF) otopi se u 20 ml dioksana uz zagrijavanje do temperature od 80 °C. Otopina se obradi s aktivnim ugljenom, profiltrira i tijekom 3 sata ohladi do sobne temperature. Izlučena kristalna masa stoji još 15 sati pri sobnoj temperaturi, kristali se odsišu i osuše pri atmosferskom tlaku i sobnoj temperaturi do konstantne mase. Dobije se 3,8 g rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa opće formule I (Ia: S = 1,4-dioksan) sadržaja vode (KF) 2,54 % i 1,4-dioksana (GC) 10,5 % (Osnovni kristalografski podaci: Tablica 1, Slika 2).

Primjer 2:

Sirovi 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A (10,0 g; 5,7 % vode po KF) otopi se u 20 ml *terc*-butanola uz zagrijavanje do temperature od 60 °C. Otopina se obradi s aktivnim ugljenom, profiltrira i tijekom 2 sata ohladi do sobne temperature. Izlučena kristalna masa stoji još 15 sati pri sobnoj temperaturi, kristali se odsišu i osuše pri atmosferskom tlaku i sobnoj temperaturi do konstantne mase. Dobije se 10,0 g rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa opće formule I (Ib: S = *terc*-butanol) sadržaja vode (KF) 2,17 % i *terc*-butanola (GC) 8,6 % (Osnovni kristalografski podaci: Tablica 1, Slika 3).

Primjer 3:

Sirovi 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A (10,0 g; 5,7 % vode po KF) otopi se u 45 ml metil-*terc*-butil-etera (MTBE) uz zagrijavanje do temperature od 50 °C. Otopina se obradi s aktivnim ugljenom, profiltrira i tijekom 2 sata ohladi do sobne temperature. Izlučena kristalna masa stoji još 15 sati pri sobnoj temperaturi, kristali se odsišu i

osuše pri atmosferskom tlaku i sobnoj temperaturi do konstantne mase. Dobije se 8,8 g rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa opće formule I (Ic: S = metil-*terc*-butil-eter) sadržaja vode (KF) 2,4 % i MTBE (GC) 7,9 % (Osnovni kristalografski podaci: Tablica 1, Slika 4).

Primjer 4:

Sirovi 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A (5,0 g; 5,7 % vode po KF) otopi se u 55 ml cikloheksana uz zagrijavanje do temperature od 70 °C. Otopina se obradi s aktivnim ugljenom, profiltrira i tijekom 2 sata ohladi do sobne temperature. Izlučena kristalna masa stoji još 15 sati pri sobnoj temperaturi, kristali se odsišu i osuše pri atmosferskom tlaku i sobnoj temperaturi do konstantne mase. Dobije se 4,7 g rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa opće formule I (Id: S = cikloheksan) sadržaja vode (KF) 2,35 % i cikloheksana (GC) 7,9 % (Osnovni kristalografski podaci: Tablica 1, Slika 5).

Primjer 5:

Priprava novog rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa opće formule I iz 9-deokso-9a-aza-9a-homoeritromicina A (Metoda B)

9-Deokso-9a-aza-9a-homoeritromicin A (1 mol), mravlja kiselina (1,8 do 2,5 mol/mol) i formalin (1 do 1,5 mol formaldehida/mol) dodaju se u 1,4-dioksan (4 do 8 l/kg 9-deokso-9a-aza-9a-homoeritromicina A). Smjesa se zagrije do oko 60 °C i pri toj temperaturi miješa 4 sata. Pri toj temperaturi reakcijska se smjesa obradi s aktivnim ugljenom, profiltrira, a na filteru zaostali ugljen se opere s 1,4-dioksanom (0,5 do 2 l/kg 9-deokso-9a-aza-9a-homoeritromicina A). Spojena 1,4-dioksanska otopina (filtrat i pranje) dodaje se potom na prethodno pripremljenu količinu vode (10 do 20 l/kg 9-deokso-9a-aza-9a-homoeritromicina A) temperature oko 25 do 30 °C. Tako dobivena smjesa zaluži se dodatkom 10 %-tne otopine NaOH do pH vrijednosti 9,8 (u više koraka), a potom se miješa daljnijih 120 minuta pri sobnoj temperaturi. Istaloženi kristalni izostrukturni pseudopolimorf opće formule I (Ia: S = 1,4-dioksan) se odfiltrira, opere vodenom otopinom 1,4-dioksana (10 % v/v) i osuši pri atmosferskom tlaku i sobnoj temperaturi do konstantne mase. Prinos: min. 0,4 mol. Karakterizacija: analogno kao u primjeru 1.

Primjer 6:

Identično Primjeru 5, 9-deokso-9a-aza-9a-homoeritromicin A prevede se primjenom *terc*-butanolom kao otapala pri temperaturi kristalizacije od 30 °C tijekom 70 sati u kristalni izostrukturni pseudopolimorf opće formule I (Ib: S = *terc*-butanol), koji se odfiltrira i opere vodenom otopinom *terc*-butanolom (5 % v/v). Produkt se potom osuši pri sniženom tlaku od 3 do 5 kPa i temperaturi od 30 do 40 °C. Prinos: 0,7 mol. Karakterizacija: analogno kao u primjeru 2.

Priprava novog rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa opće formule I iz 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A (Metoda C)

Primjer 7:

Amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A (5,0 g; 3,8 % vode po KF) otopi se uz miješanje i zagrijavanje do temperature od 40 do 50 °C u 55 ml cikloheksana. Otopina se obradi s aktivnim ugljenom, profiltrira, ohladi tijekom 2 sata do temperature od 15 °C, cijepi s 0,25 g izostrukturnog pseudopolimorfa opće formule I (Id: S = cikloheksan) te uz miješanje, postepeno, tijekom 24 sata, ohladi do 0 °C. Istaloženi kristaliničan izostrukturani pseudopolimorf opće formule I (Id: S = cikloheksan) se odsiše, opere s minimalnom količinom hladnog cikloheksana i osuši pri atmosferskom tlaku i sobnoj temperaturi do konstantne mase. Prinos: 4,7 g. Karakterizacija: analogno kao u primjeru 4.

Priprava novog rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa opće formule I iz 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A (Metoda D)

Primjer 8:

Amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A (5,0 g; 3,8 % vode po KF) otopi se uz miješanje i zagrijavanje do temperature od 40 °C u 55 ml cikloheksana. Otopini se pri toj temperaturi doda postepeno uz miješanje n-heksan do pojave slabog zamućenja. Otopina se tada ohladi tijekom 5 sati do sobne temperature, te ostavi stajati još 18 sati bez miješanja pri istoj temperaturi. Istaloženi kristaliničan rompski izostrukturani pseudopolimorf opće formule I (Id: S = cikloheksan) se odsiše, opere s minimalnom količinom hladne 10 %-tne (v/v) otopine cikloheksana u n-heksanu i osuši pri atmosferskom tlaku i sobnoj temperaturi do konstantne mase. Prinos: 4,9 g. Karakterizacija: analogno kao u primjeru 4.

Priprava novog izostrukturnog pseudopolimorfa opće formule I iz 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A (Metoda D)

Primjer 9:

9-Deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrat (5,0 g; čistoća: USP 25) otopi se uz miješanje i zagrijavanje

do temperature od 30 do 40 °C u 45 ml metil-terc-butil-etera. Tako dobivena otopina dodaje se u obrocima, tijekom 2 sata, na 70 ml heksana zagrijane na 40 °C, u kojoj se nalazi 250 mg rompskog izostruktturnog pseudopolimorfa opće formule I (Ic: S = metil-terc-butil-eter). Smjesa se potom postupno, tijekom 24 sata, ohladi do -10 °C. Istaloženi kristaliničan rompski izostrukturani pseudopolimorf opće formule I (Ic: S = metil-terc-butil-eter) se odsiše, opere s minimalnom količinom hladnog metil-terc-butil-etera i osuši pri atmosferskom tlaku i sobnoj temperaturi do konstantne mase. Prinos: 7,8 g. Karakterizacija: analogno kao u primjeru 3.

Priprava novog rompskog izostruktturnog pseudopolimorfa opće formule I iz izvorne otopine 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A (Metoda E)

10

Primjer 10:

Izvorna reakcijska otopina 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A u etilacetatu dobivena po postupku izuma WO 01/00640 (60 ml) razrijedi se s etilacetatom (40 ml), dobivena se smjesa zaluži se dodatkom 10 %-tne otopine NaOH do pH vrijednosti 9,8, slojevi se odijele, a etilacetatski sloj se opere sa zasićenom otopinom kuhinjske soli, obradi s aktivnim ugljenom, a na filteru zaostali ugljen opere se s etilacetatom (5 ml). Spojenoj etilacetatskoj otopini (filtrat i pranje) doda se 10 ml 1,4-dioksana te se etilacetat oddestilira pri atmosferskom tlaku. Zaostala dioksanska otopina temperature oko 100 °C ohladi se tijekom 5 sati do temperature od 30 °C. Istaloženi kristaliničan izostrukturani pseudopolimorf opće formule I (Ia: S = 1,4-dioksan) se odsiše, opere s minimalnom količinom hladne 10 %-tne (v/v) vodene otopine 1,4-dioksana i osuši pri atmosferskom tlaku i sobnoj temperaturi do konstantne mase. Prinos: 1,9 g. Karakterizacija: analogno kao u primjeru 1.

Priprava novog stabilnog amorfognog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A

Primjer 11:

Osušeni novi kristaliničan rompski izostrukturani pseudopolimorf 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, opće formule I (Ic: S = metil-terc-butil-eter) dobiven kako je opisano u Primjeru 3, osuši se pri sniženom tlaku od 2 kPa i temperaturi od 80 °C do konstantne mase. Prinos novog stabilnog amorfognog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina je kvantitativan; čistoća: prema USP 25; Karakterizacija: Sl. 6.

Primjer 12:

Analogno Primjerima 10 i 9 primjenom Metoda E i D, iz izvorne diklorometanske otopine 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A dobije se kristaliničan izostrukturani pseudopolimorf opće formule I (Ic: S = metil-terc-butil-eter), koji se odfiltrira i opere hladnim metil-terc-butil-eterom. Njegovim sušenjem pri sniženom tlaku od 2 do 5 kPa i temperaturi od 70 do 80 °C dobije se amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A Prinos: 0,6 mol; čistoća: USP 25; Karakterizacija: XRPD identičan kao u primjeru 11.

35

Primjer 13:

Osušeni novi kristaliničan rompski izostrukturani pseudopolimorf 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, opće formule I (Ia: S = 1,4-dioksan) dobiven kako je opisano u Primjeru 1, osuši se pri sniženom tlaku od 0,1 kPa i temperaturi od 50 °C do konstantne mase. Prinos i čistoća novog stabilnog amorfognog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina jednaki su kao u Primjeru 11.

Primjer 14:

Osušeni novi kristaliničan rompski izostrukturani pseudopolimorf 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, opće formule I (Ib: S = *terc*-butanol) dobiven kako je opisano u Primjeru 2, osuši se u pri sniženom tlaku od 13 Pa i temperaturi od 80 °C do konstantne mase. Prinos i čistoća novog stabilnog amorfognog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina jednaki su kao u Primjeru 11.

45

Primjer 15:

Osušeni novi kristaliničan rompski izostrukturani pseudopolimorf 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, opće formule I (Id: S = cikloheksan) dobiven kako je opisano u Primjeru 4, osuši se pri sniženom tlaku od 2 kPa i temperaturi od 80 °C do konstantne mase. Prinos i čistoća novog stabilnog amorfognog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina jednaki su kao u Primjeru 11.

50

Primjer 16:

Osušeni novi kristaliničan izostrukturani pseudopolimorf 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, opće formule I (Ib: S = *terc*-butanol) dobiven kako je opisano u Primjeru 2, podvrgne se sublimaciji pri sniženom tlaku od 1 Pa i temperaturi od -95 °C do konstantne mase. Prinos i čistoća novog stabilnog amorfognog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina jednaki su kao u Primjeru 11.

55

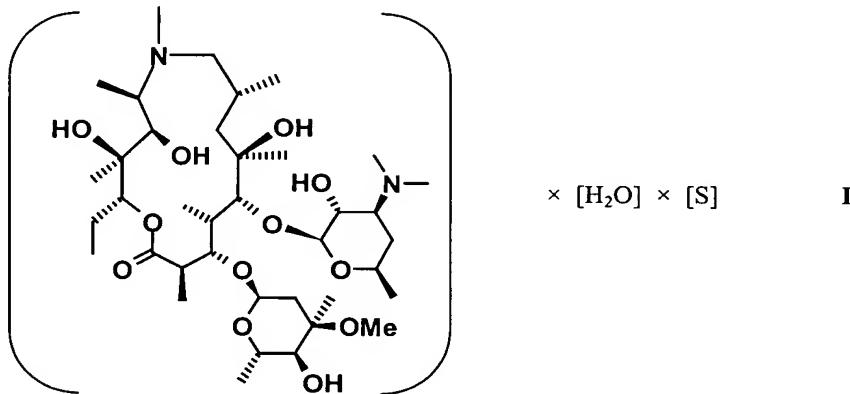
Pretaloživanje novog rompskog izostruktturnog pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina

A opće formule I (Ia: S = 1,4-dioksan).**Primjer 17:**

Osušeni novi kristaliničan izostrukturani pseudopolimorf 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, opće formule I (Ia: S = 1,4-dioksan) dobiven kako je opisano u Primjeru 1 (5,0 g) otopi se u 10 ml 1,4-dioksana pri temperaturi od 50 °C. Na otopinu se pri toj temperaturi uz miješanje dokapa voda do laganog zamućenja. Smjesa se potom, tijekom 30 minuta sata ohladi na sobnu temperaturu i pri toj se temperaturi drži 24 sata. Istaloženi pročišćeni kristaliničan rompski izostrukturani pseudopolimorf 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I (Ia: S = 1,4-dioksan) se odsiše, opere s minimalnom količinom hladne vode i osuši pri atmosferskom tlaku i temperaturi od 25 °C do konstantne mase. Prinos: 2,0 g.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Novi postupak za pripravu potpuno čistog amorfognog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, **naznačen** time, da postupak čine stupnjevi:
- Otapanje 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A materijala u
 - organskom otapalu, koje se miješa ili ne miješa s vodom,
 - smjesi organskih otapala,
 - smjesi organskog otapala i vode ili
 - smjesi vode i najmanje jedne mineralne ili organske kiseline;
 - Kristalizaciji, iz tako pripravljene otopine, novog rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I



gdje S predstavlja organsko otapalo, koje se miješa ili ne miješa s vodom, karakteriziranog prostornom grupom $P_{2,1,2}$, rompskog kristalnog sustava, s prosječnim parametrima jedinične ćelije, $a = 8,2$ do $9,7$ Å, $b = 11,5$ do $13,5$ Å, $c = 44,5$ do $47,0$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, gdje a, b i c predstavljaju duljine osi kristalne rešetke, a α , β i γ kuteve među osima kristalne rešetke,

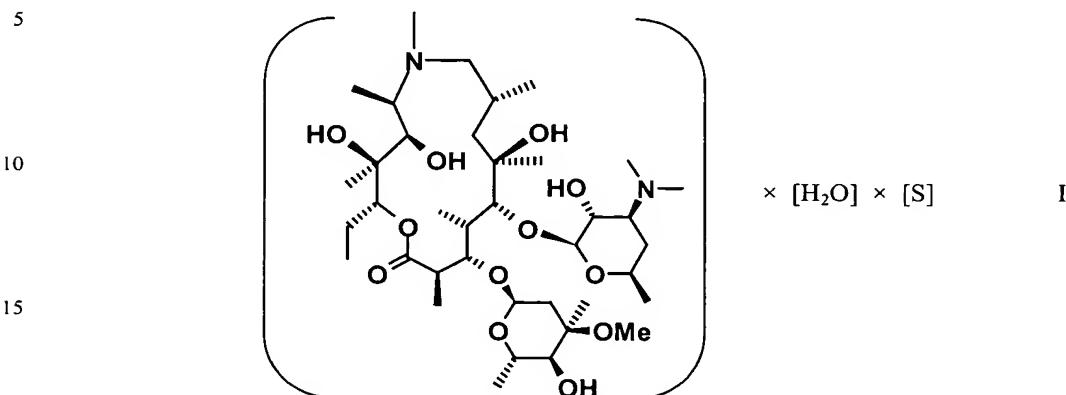
- Izolacija novog rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I i
- Prevodenje novog rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I u novi, amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromycin A.

- Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen** time, da 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A materijal, koji se otapa u stupnju a) je (i) kristalni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, u sirovoj ili pročišćenoj formi, (ii) amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, u sirovoj ili pročišćenoj formi, (iii) solvati ili hidrati of 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, u sirovoj ili pročišćenoj formi ili (iv) a izvorne otopine 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A nastale tijekom zadnjeg stupnja njegovih sinteza iz bilo kojeg od njegovih posljednjih međuprodukata.
- Postupak prema zahtjevu 2, **naznačen** time, da je 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromacin A korišten za pripravu čistog amorfa i otapan u stupnju (a) je sirovi 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A u bilo kojoj od njegovih formi, a koje imaju manju čistoću od farmaceutski prihvatljive čistoće.
- Postupak prema zahtjevu 2, **naznačen** time, da (iv) izvorna otopina 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A korištena za pripravu čistog amorfa, otopljena u stupnju (a) je otopina 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, nastala "in situ", u izvornom otapalu, tijekom zadnjeg stupnja njegovih sinteza iz bilo kojeg od njegovih posljednjih međuprodukata.
- Postupak prema zahtjevu 2, **naznačen** time, da (iv) izvorna otopina 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A korištena za pripravu čistog amorfa, otopljena u stupnju (a) je otopina 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, nastala "in situ", u izvornom otapalu, tijekom zadnjeg stupnja njegovih sinteza iz 9-deokso-9a-aza-9a-homoeritromicina A, kao njegovog posljednjeg međuproducta.
- Postupak prema zahtjevu 2, **naznačen** time, da 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A otopljen u stupnju (a) je u formi disperzije of 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A i intermedijernog 9-deokso-9a-aza-9a-homoeritromicina A u izvornom otapalu upotrijebljenom u zadnjem stupnju sinteze sirovog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A.
- Postupak prema zahtjevu 4, **naznačen** time, da je izvorno otapalo jedan ili više haloalkana, koji imaju 1 ili 2 ugljikova atoma, esteri octene kiseline s C_2-C_4 nižom alkilnom skupinom, monokidroksilni C_2-C_4 alkanoli, C_1-C_4 ketoni, ravnolančasti ili ciklički eteri, aromatski ili supstituirani aromatski spojevi ili njihove smjese.
- Postupak prema zahtjevu 2, **naznačen** time, da 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromycin A otopljen u stupnju

(a) je amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A; kristaliničan bezvodni, monohidrat, dihidrat ili solvat 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A ili rompski izostrukturni pseudopolimorf 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I.

9. Postupak prema zahtjevu 2, **naznačen time**, da 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A otopljen u stupnju (a) je farmaceutski prihvatljive čistoće.
10. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se stupanj (a) provodi pri temperaturama od oko 30 °C do oko 100 °C.
11. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da organsko otapalo u kojem je otopljen 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A materijal u stupnju (a) je jedan ili više nižih ravno- ili razgranatolančastih alkana, cikloalkana, ravno- ili razgranatolančastih alkanola, cikloalkanol, arilalkanol, diola, triola, etera, ketona, estera, amida, urea, nitrila, sulfoksida ili sulfona, jedan ili više heterocikličkih amina ili laktama ili njihovih smjesa.
12. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se kao kiseline za otapanje 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A materijala u stupnju (a), podstupanj (4) mogu se upotrijebiti ubičajene mineralne kiseline, kao što su npr.: solna, sumporna, sumporasta, fosforna, i ugljična kiselina ili ubičajene organske kiseline, kao što su npr.: mravlja, octena, propionska, limunska, vinska, maleinska, oksalna, kloroctena, benzojeva, metansulfonska ili *p*-toluensulfonska kiselina.
13. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se kristalizacija rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A u stupnju (b) provodi kontroliranim hlađenjem otopine koja sadrži 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A pri temperaturama od oko 80°C do oko -10°C.
20. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se kristalizacija rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A u stupnju (b) provodi izotermalno pri temperaturama od oko 25°C do oko 60°C, stajanjem ili miješanjem otopine nastale u stupnju (a) u organskom otapalu, koje se miješa ili ne miješa s vodom, pri rečenim izotermalnim uvjetima.
25. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se kristalizacija rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A u stupnju (b) provodi izotermalno pri temperaturama od oko 25°C do oko 60°C, zasićivanjem otopine nastale u stupnju (a) u organskom otapalu, koje se miješa ili ne miješa s vodom, s vodom ili nekim drugim protutapalom, dok otopina ne postane slabo zamućena.
30. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se kristalizacija rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A u stupnju (b) provodi neutralizacijom kisele otopine pri temperaturama od oko 25°C do oko 60°C, 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A nastale u stupnju (a), pri temperaturam od oko 80 °C do oko -10 °C.
35. Postupak prema zahtjevu 1, naznačen time, da se kristalizacija rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa opće formule I, u stupnju (b), provodi neutralizacijom kisele otopine 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A materijala iz stupnja (a) anorganskim ili organskim bazama.
40. Postupak prema zahtjevu 17, **naznačen time**, da se kao anorganske baze za neutralizaciju kisele otopine 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A iz stupnja (a) koriste hidroksidi, oksidi, ili karbonati I. i II. skupine periodnog sustava elemenata, npr.: litijev, natrijev, kalijev, barijev, magnezijev ili kalcijev hidroksid, odnosno natrijev, magnezijev ili kalcijev oksid, odnosno natrijev ili kalijev karbonat, ili pak otopine amonijaka.
45. Postupak prema zahtjevu 17, **naznačen time**, da se kao organske baze za neutralizaciju kisele otopine 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A iz stupnja (a) koriste organski amini, kao što su npr.: trimetilamin, trietilamin, piperidin, 3-metilpiridin, piperazin, trietanolamin ili etilendiamin ili kvarterni organski hidroksidi, kao što su tetrametil-, tetraetil- ili tetrabutil-amonijev hidroksid.
50. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se rompski izostrukturni pseudopolimorf 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I doda u otopinu u stupnju (b) u količini od oko 0.01 do oko 5.0 masenih %, temeljeno na količini polaznog 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, da u noj cijepi kristalizaciju rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa opće formule I.
55. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se rompski izostrukturni pseudopolimorf 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule izoliran u stupnju (c) sa:
 - (i) separacijom pseudopolimorfa od otopine stvorene u stupnju (a);
 - (ii) pranjem nastalog produkta s otapalima (1), (2) ili (3) upotrijebljениh u stupnju (a), pri temperaturama od oko -10 °C do oko 40°C; i
 - (iii) sušenjem opranog produkta pod atmosferskim tlakom i temperaturama od oko 20°C do oko 80°C ili pod sniženim tlakom od oko 2 kPa do oko 80 kPa.
60. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se rompski izostrukturni pseudopolimorf opće formule I prevodi u stupnju (d) u potpuno čisti, stabilni amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, liofilizacijom ili sušenjem rompskog izostrukturnog pseudo-polimorfa pri sniženom tlaku od oko 0,01 kPa do oko 80 kPa i temperaturama od oko -100°C do oko 100 °C.
65. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A nastao u stupnju (d) karakteriziran nepostojanjem izoliranih pikova u difraktogramu praha, sadržajem vode od oko 1,5 do oko 2,5 %, zrnatim habitusom, specifičnim profilom oslobođanja i specifičnim intrinzičnim stupnjem oslobođanja (IDR, intrinsic dissolution rate) pri 37 °C
70. Potpuno čisti rompski izostrukturni pseudopolimorf 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće

- formule I, **naznačeni time**, da su pripravljeni prema zahtjevu 1.
25. Potpuno čisti rompski izostruktturni pseudopolimorfi 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I,



20 gdje S predstavlja organsko otapalo, koje se miješa ili ne miješa s vodom, karakteriziranog prostornom grupom $P2_12_12_1$ rompskog kristalnog sustava, s prosječnim parametrima jedinične ćelije, $a = 8,2$ do $9,7 \text{ \AA}$, $b = 11,5$ do $13,5 \text{ \AA}$, $c = 44,5$ do $47,0 \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, gdje a, b i c predstavljaju duljine osi kristalne rešetke, a α , β i γ kuteve među osima kristalne rešetke.

- 25
26. Potpuno čisti rompski izostruktturni pseudopolimorfi 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A iz zahtjeva 24 i 25, selekcionirani iz grupe pseudopolimorfa (Ia) do (Id) kao što je objašnjeno prije, gdje S u formuli I, kao i prosječni parametri jedinične ćelije, t.j. duljine kristalnih osi a,b i c i kutevi α , β i γ između kristalnih osi kristalne strukture su:

(Ia) $S = 1,4\text{-Dioksan pri } 22^\circ\text{C}$:

$$\begin{aligned} a &= 8,8290(20) \text{ \AA}, \\ b &= 12,167(2) \text{ \AA}, \\ c &= 45,853(8) \text{ \AA} \text{ i} \\ \alpha &= \beta = \gamma = 90^\circ, \end{aligned}$$

(Ib) $S = \text{terc-Butanol pri } -173^\circ\text{C}$:

$$\begin{aligned} a &= 8,84240(10) \text{ \AA}, \\ b &= 11,91730(10) \text{ \AA}, \\ c &= 45,9493(6) \text{ \AA} \text{ i} \\ \alpha &= \beta = \gamma = 90^\circ, \end{aligned}$$

(Ic) $S = \text{Metil-terc-butil-eter (MTBE) pri } 22^\circ\text{C}$:

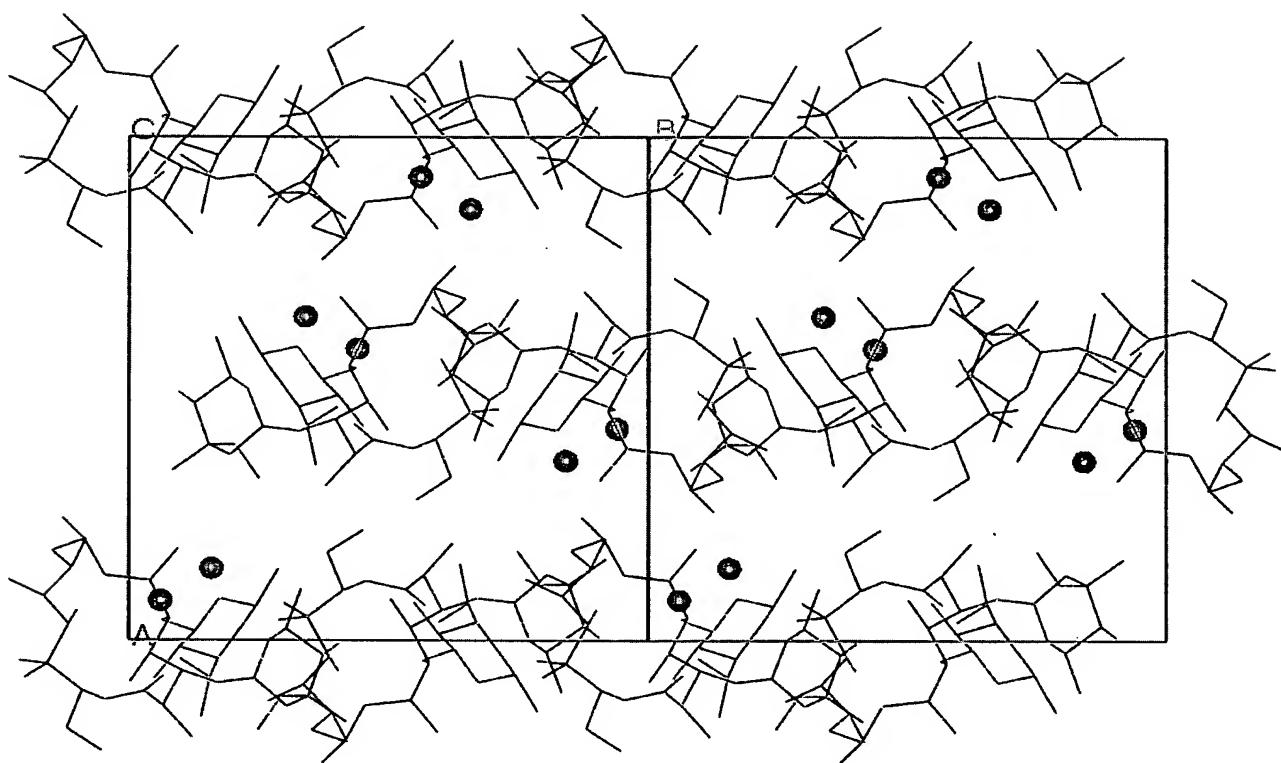
$$\begin{aligned} a &= 8,92080(10) \text{ \AA}, \\ b &= 12,34770(10) \text{ \AA}, \\ c &= 45,71900(10) \text{ \AA} \text{ i} \\ \alpha &= \beta = \gamma = 90^\circ \text{ te} \end{aligned}$$

(Id) $S = \text{Cikloheksan pri } 22^\circ\text{C}$:

$$\begin{aligned} a &= 8,8573(23) \text{ \AA}, \\ b &= 12,520(7) \text{ \AA}, \\ c &= 45,624(11) \text{ \AA} \text{ i} \\ \alpha &= \beta = \gamma = 90^\circ. \end{aligned}$$

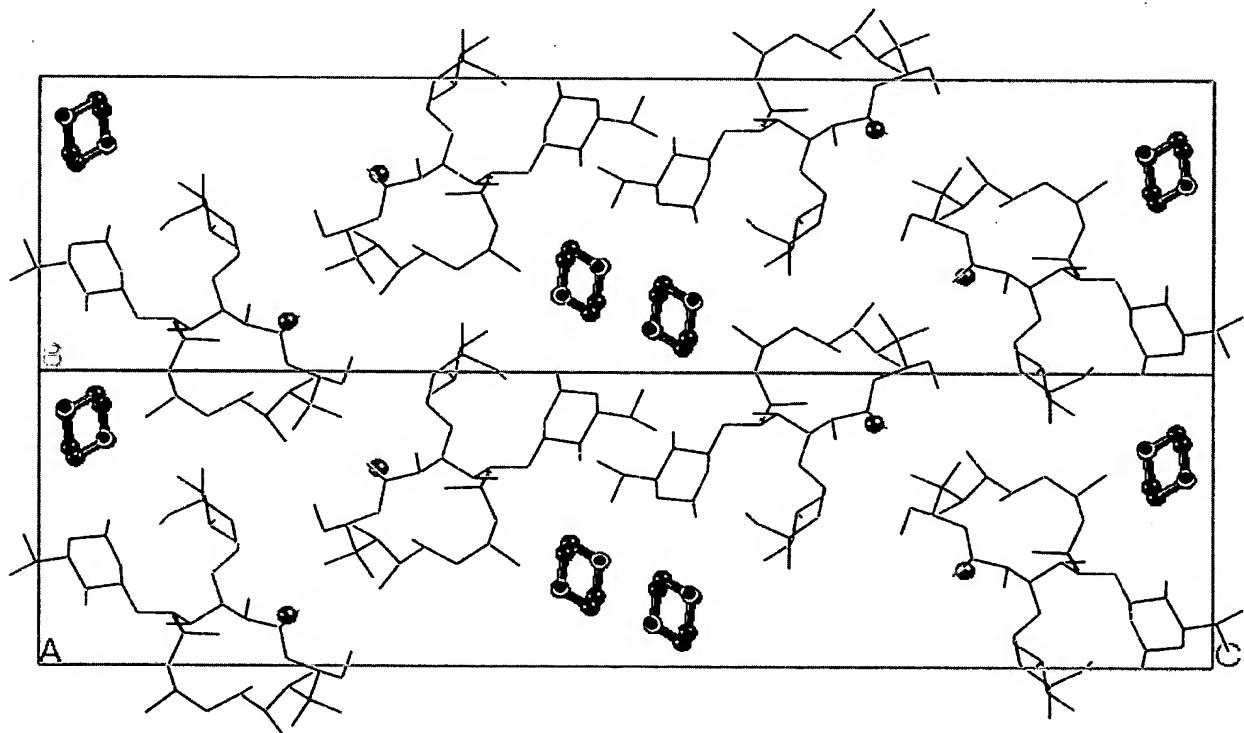
- 50
- 55
27. Potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, pripravljen prema postupku zahtjeva 1, karakteriziran nepostojanjem izoliranih pikova u difraktogramu praha, sadržajem vode od oko 1,5 do oko 2,5 %, zrnatim habitusom, specifičnim profilom oslobođanja i specifičnim intrinzičnim stupnjem oslobođanja (IDR, intrinsic dissolution rate) pri 37°C .
28. Farmaceutska smjesa, **naznačena time**, da sadrži potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A prema zahtjevu 27 i farmaceutski prihvatljive pomoćne tvari
29. Farmaceutski pripravak za oralnu, rektalnu, parenteralnu, transdermalnu, bukalnu, nazalnu, sublingualnu, subkutanu ili intravensku primjenu, **naznačen time**, da sadrži farmaceutsku smjesu prema zahtjevu 28, koja kao djelotvornu tvar sadrži potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A.
- 60
30. Metoda za terapiju bakterijskih i infekcija uzrokovanih protozoama u ljudi i životinja kao i za terapiju upalnih i ostalih od 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A indikacijskih područja, **naznačena time**, da se sastoji u

davanju ljudima i životinjama, kojima je potreban takav tretman, farmaceutskih pripravaka prema zahtjevu 29, koji sadrže potpuno čisti amorfni 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A

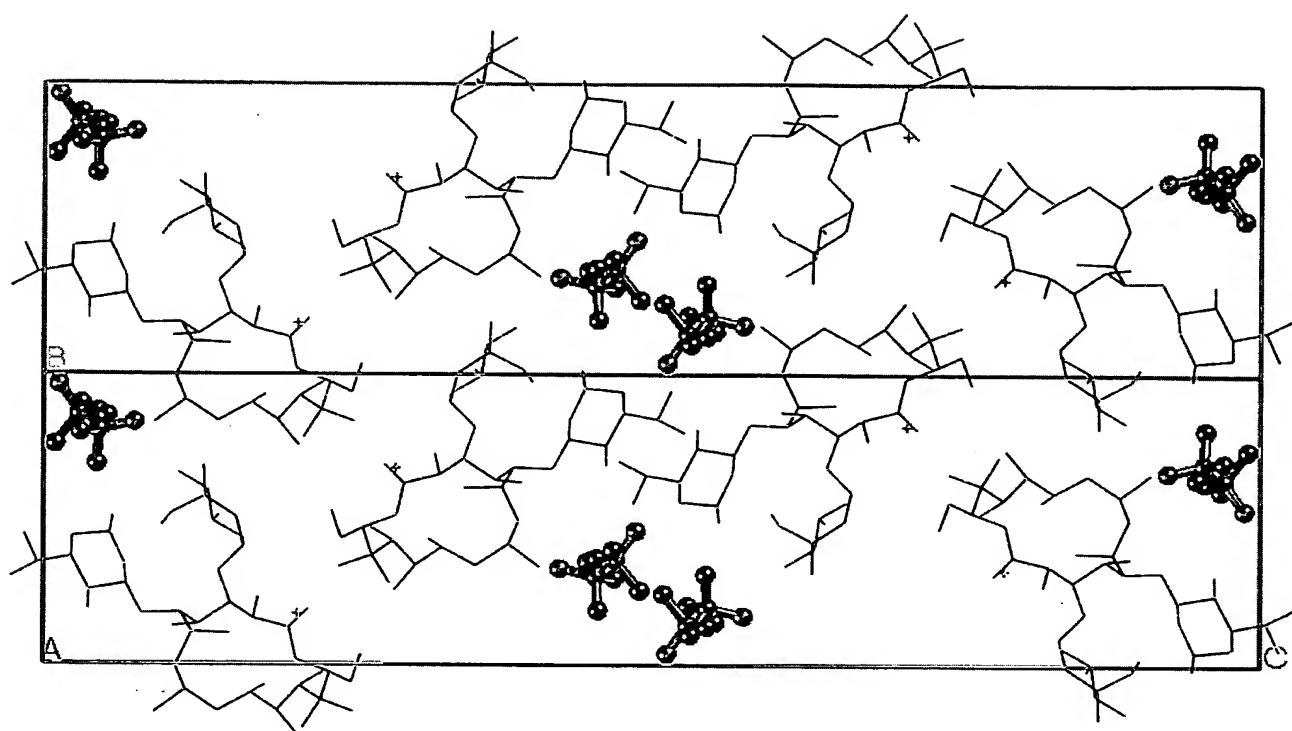


Sl. 1 Prikaz pakiranja 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A dihidrata (struktura je pod pod šifrom GEGJAD opisana u Cambridge Structural Database).

5

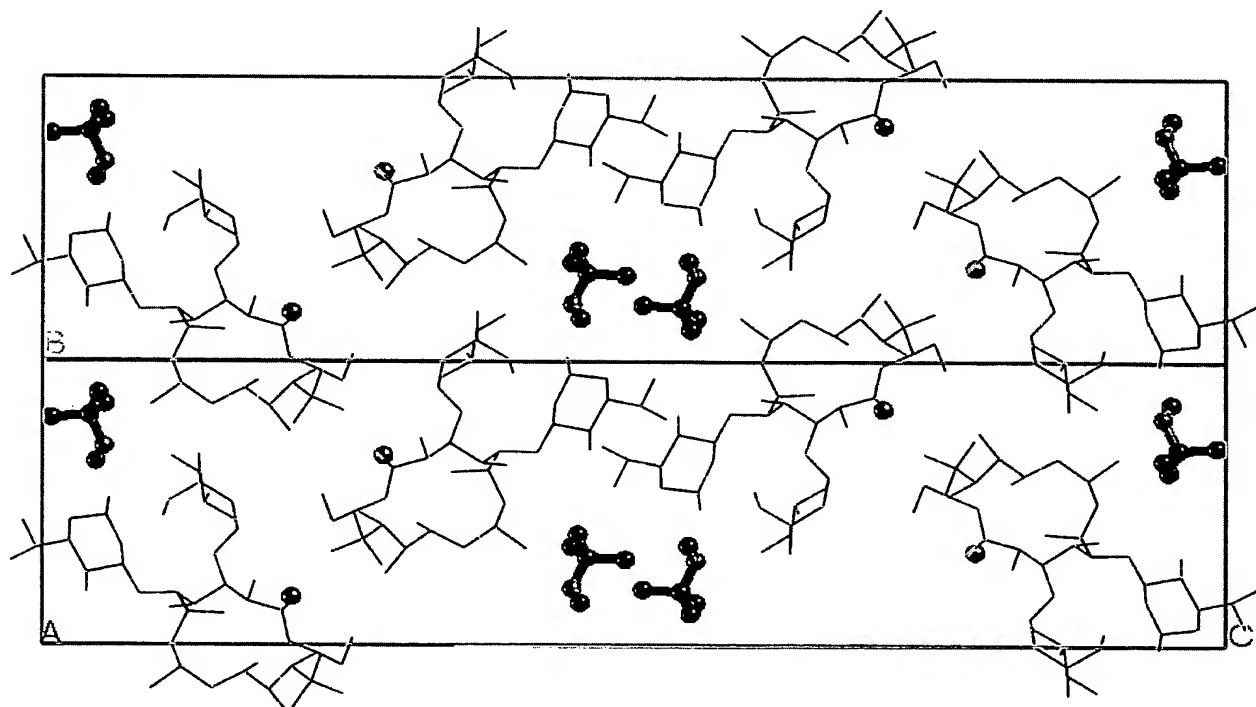


Sl. 2 Prikaz pakiranja novog rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I (Ia; S = 1,4-dioksan).

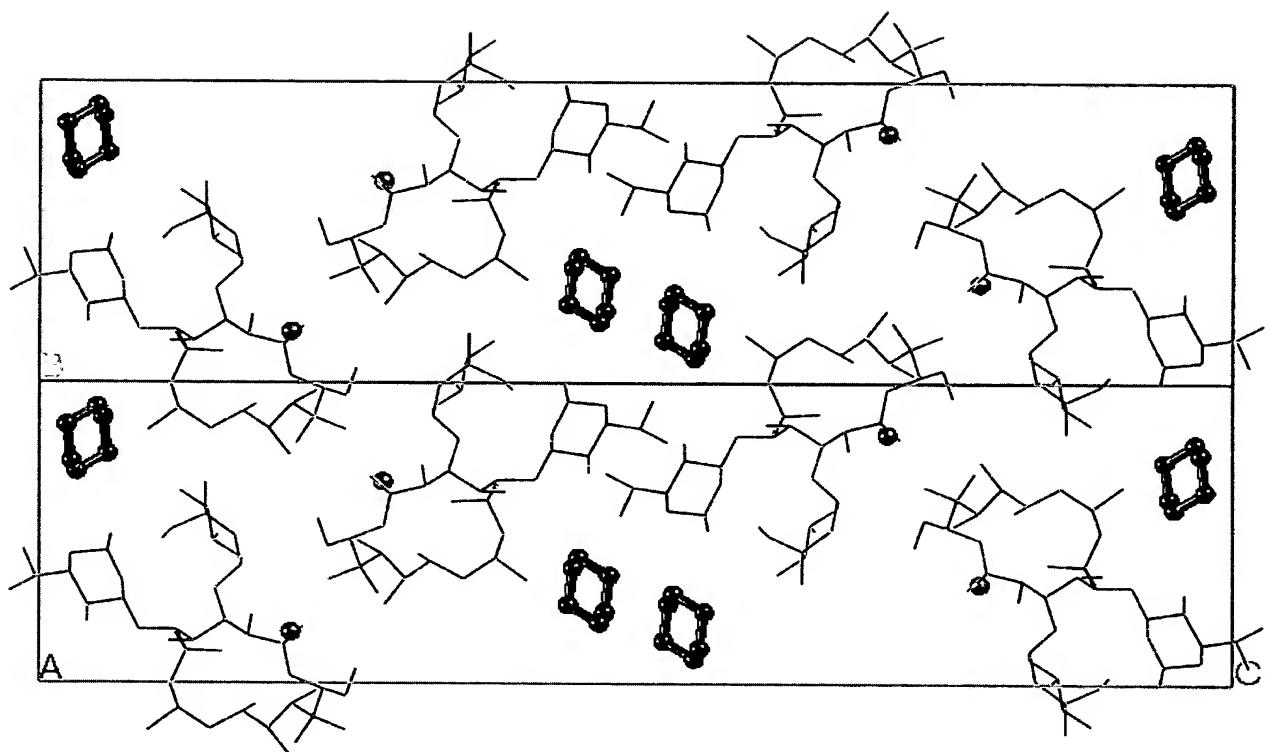


Sl. 3 Prikaz pakiranja novog rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I (Ib: S = *terc*-butanol).

5

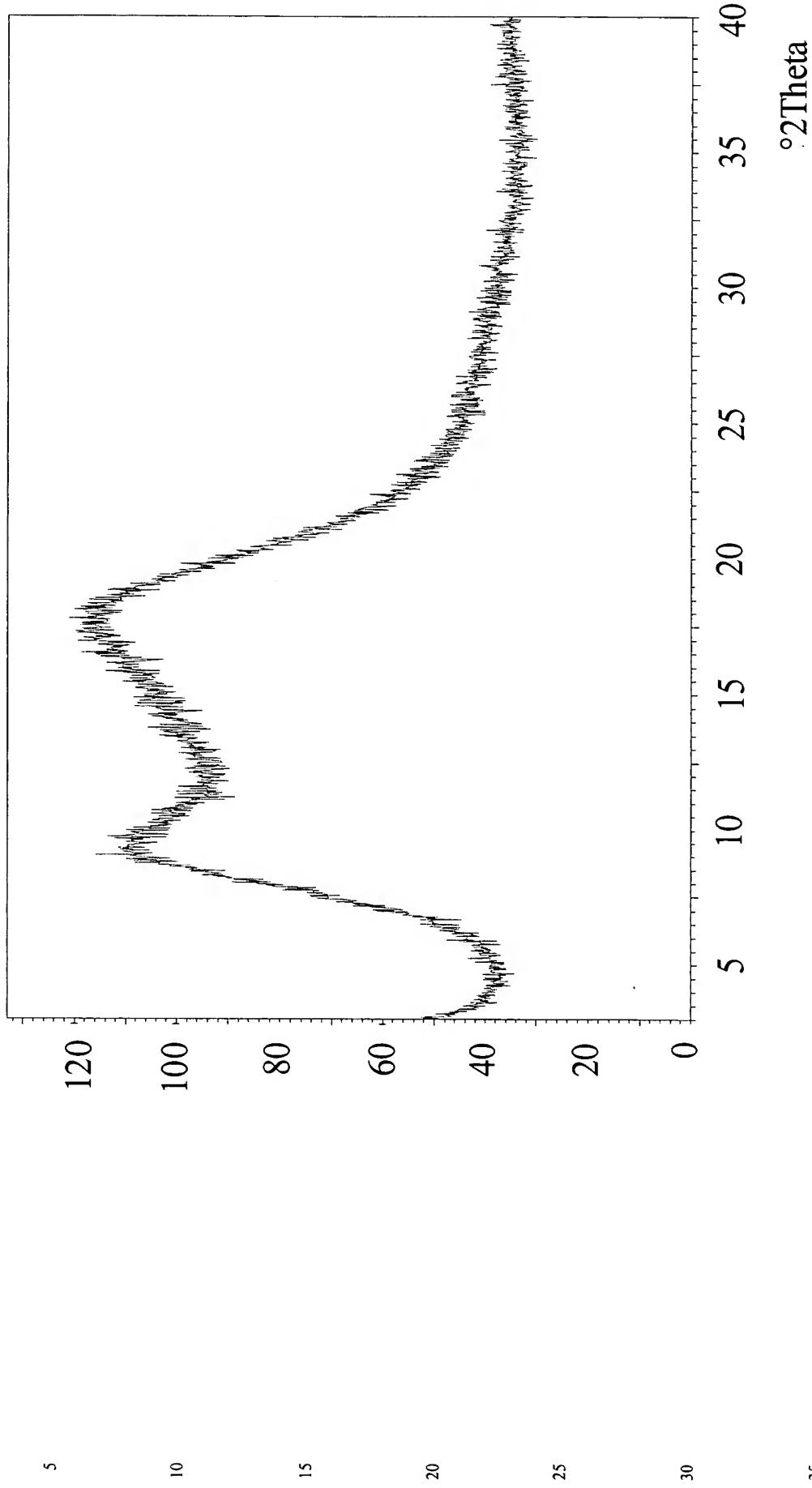


Sl. 4 Prikaz pakiranja novog rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I (Ic: S = metil-*terc*-butil-eter).



Sl. 5 Prikaz pakiranja novog rompskog izostrukturnog pseudopolimorfa 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A opće formule I (Id: S = cikloheksan).

Counts/s



S1. 6 Difraktogram praha novog amorfogn 9-deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A pripravljenog prema postupku primjera 11.